

DERWENT-ACC-NO: 1983-30603K

DERWENT-WEEK: 198313

COPYRIGHT 2005 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Adsorbent for low density lipoprotein -  
comprises porous material contg. surface sulphonic acid gps.

PATENT-ASSIGNEE: KURARAY CO LTD[KURS]

PRIORITY-DATA: 1981JP-0126443 (August 11, 1981) , 1982JP-0043619  
(August 7,  
1981)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE
PAGES MAIN-IPC		
JP 58027559 A	February 18, 1983	N/A
004 N/A		

INT-CL (IPC): A61M001/03

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 58027559A

BASIC-ABSTRACT:

Adsorbent comprises porous material contg. sulphonic acid radicals on the surface and having average pore size of 700-2000 Angstroms. Pref. porous material includes porous glass, silica, alumina, silica-alumina, etc. The introduction of sulphonic acid radical is conducted with the use of silane coupling agent or by coating the surface with polymer having sulphonic acid radicals, etc.

The adsorbent can adsorb low density lipoprotein contg. a large amt. of cholesterol, contained in blood of a patient suffering from hypercholesterolaemia, and thus can be used for curing this disease. This adsorbent is packed in a column made of glass, polyethylene, polypropylene, polycarbonate, polystyrene, etc., and the blood is passed through the

column.

TITLE-TERMS: ADSORB LOW DENSITY LIPOPROTEIN COMPRISE POROUS MATERIAL  
CONTAIN

SURFACE SULPHONIC ACID GROUP

DERWENT-CLASS: A96 J01 P34

CPI-CODES: A10-E12; A12-V03B; A12-W11D; J01-D01;

POLYMER-MULTIPUNCH-CODES-AND-KEY-SERIALS:

Key Serials: 0037 0203 0231 0239 0248 0304 1292 2534 2569 2706 3267  
2729 2768

Multipunch Codes: 013 04- 041 046 047 05- 050 055 056 075 143 155 157  
158 445

477 489 532 533 546 57& 643 645 674 688 726

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1983-029943

Non-CPI Secondary Accession Numbers: N1983-055419

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—27559

⑪ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 M 1/03

識別記号

1 0 6

庁内整理番号

6829—4C  
6829—4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)2月18日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全4頁)

⑭ 低密度リポ蛋白質吸着剤

倉敷市酒津1660

⑮ 特 願 昭56—126443

⑯ 発 明 者 高倉孝一

岡山市湊1364—9

⑰ 出 願 昭56(1981)8月11日

⑰ 出 願 人 株式会社クラレ

⑱ 発 明 者 谷原正夫

倉敷市酒津1621番地

倉敷市酒津1625

⑲ 代 理 人 弁理士 本多堅

⑲ 発 明 者 中島俊秀

明 細 書

1. 発明の名称

低密度リポ蛋白質吸着剤

2. 特許請求の範囲

1. 表面にスルホン酸基を有し、かつ平均細孔直径が700 Å～2000 Åの範囲内にある多孔体であることを特徴とする低密度リポ蛋白質吸着剤。

2. 平均細孔直径が900 Å～1600 Åの範囲内にある特許請求の範囲第1項記載の低密度リポ蛋白質吸着剤。

3. 多孔体の細孔容積が0.3 cc/g以上、2.0 cc/g以下である特許請求の範囲第1項、第2項のいずれかに記載の低密度リポ蛋白質吸着剤。

4. 多孔体の粒子直径が0.1 mm～5 mmの範囲内にある特許請求の範囲第1項～第3項のいずれかに記載の低密度リポ蛋白質吸着剤。

5. 多孔体が、平均細孔直径をDとするととき細孔直径が0.8 D～1.2 Dの範囲内にある細孔の容積の割合が全細孔容積の80%以上を占める多孔体である特許請求の範囲第1項～第4項のい

ずれかに記載の低密度リポ蛋白質吸着剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、高コレステロール患者血液中のコレステロールを大量に含んだ低密度リポ蛋白質を除去できる吸着剤に関する。

高コレステロール血症、特に家族性高コレステロール血症は遺伝的に細胞膜の低密度リポ蛋白質リセプターの欠損により、血中コレステロール濃度が高く、血管壁へのコレステロールの沈着により動脈硬化を引き起こし、さらには心筋梗塞や狭心症により死亡する率の高い疾患である。そこでこれらの患者の血液中のコレステロールを大量に含んだ低密度リポ蛋白質を除去する必要がある。従来、血漿交換法等が施行されていたが、毎回補充する血漿が高価で品不足であるという問題点がある。

吸着法は、選択的にコレステロール、あるいは低密度リポ蛋白質を除去できれば補液が要らないという長所があり、ヘパリンを固定化したアガロース (S. Moorjaniら, Clin. Chim. Acta 77(1977))

21-30.)が使われ、効果があることが報告されているだけである。しかしながら担体であるアガロースが機械的に弱く、又血液凝固因子をも同時に吸着するという問題点があった。

本発明者らはこれらの事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、表面に特定の官能基を有し、かつ特定の平均細孔直径を持つ多孔体が血漿中の低密度リポ蛋白質(したがってコレステロール)を選択的に減少させることを見出し、本発明を完成させるに至った。即ち本発明は、表面にスルホン酸基を有し、かつ平均細孔直径が $700\sim 2000\text{\AA}$ の範囲内にある多孔体であることを特徴とする低密度リポ蛋白質吸着剤である。

本発明の吸着剤の表面にはスルホン酸基( $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_3^-$ )が存在することが必要である。ここで表面とは外表面と吸着剤の細孔の内部表面をも含んだ全表面を言う。スルホン酸基を有する吸着剤には選択的に低密度リポ蛋白質が吸着するが、カルボキシル基やシラノール基等ではそれ程選択性が高くない理由は明らかではないが、低密

度リポ蛋白質にスルホン酸基と特異的に結合するサイトが存在していると考えられる。スルホン酸基の濃度は、 $5\sim 100\mu\text{mol/g}$ の範囲が好ましい。濃度が $5\mu\text{mol/g}$ より低くなると、効果が充分でなくなる傾向が認められるようになり、また $100\mu\text{mol/g}$ を超えると効果が飽和して濃度をあめてもそれに対応した高い効果が得られなくなる傾向がでてくる。

スルホン酸基の導入方法としてはシランカップリング剤等を用いて化学結合により導入する方法、スルホン酸基を含む重合体で被覆する方法等がある。化学結合法は、例えば多孔体担体の表面に3-アミノプロピルトリエトキシシランを反応させてアミノ基を導入し、さらに酸性溶液中でグルタルアルデヒドを反応させ、次に塩基性溶液中でタウリンを反応させる方法等がある。重合体被覆によるスルホン酸基の導入はスルホン酸基を有する重合体(例えばスチレンスルホン酸の重合体又はスチレンスルホン酸を共重合成分として含む重合体)で被覆することにより実施できる。被覆方法

としては単量体を、必要ならば重合開始剤とともに溶解した溶液で被覆した後加熱重合等により重合する方法を用いることができる。

スルホン酸基を導入する担体としては多孔性ガラス、多孔性シリカ、多孔性アルミナ、多孔性シリカーアルミナ等を用いることができるが、多孔性ガラスが物理的強度が高く、好ましく使用される。

低密度リポ蛋白質は分子量が数百万の球状蛋白質であるので、吸着剤の平均細孔直径は $700\text{\AA}$ 以上であることが必要であり、 $900\text{\AA}$ 以上であることが、さらに好ましい。 $700\text{\AA}$ 以下の細孔には低密度リポ蛋白質は吸着され難く、また $\gamma$ -グロブリン等の他の蛋白質も吸着されるので好ましくない。したがって、スルホン酸基を持つカチオン交換樹脂のように平均細孔直径が非常に小さい( $80\text{\AA}$ 以下)ものは、低密度リポ蛋白質が細孔内に入ることができずほとんど吸着されないの不適当である。平均細孔直径が $2000\text{\AA}$ 以上になると物理的強度が低下して微細片を生じ易くなるので好

ましくない。平均細孔直径は $1600\text{\AA}$ 以下であることがさらに好ましい。

蛋白質を選択的に吸着するため吸着剤の細孔径分布が狭いことが好ましく、平均細孔直径を $D$ とすると、細孔直径が $0.8D\sim 1.2D$ の範囲内にある細孔の容積の割合が全細孔容積の80%以上を占めることが好ましい。

また、吸着剤の細孔容積は $0.5\text{cc/g}\sim 2.0\text{cc/g}$ の範囲内にあることが好ましい。 $0.5\text{cc/g}$ 以下では蛋白質の吸着容量が低く、本発明の目的に適さなくなる。 $2.0\text{cc/g}$ 以上では骨格が脆弱化して、微細破片が生じやすくなる。

本発明において使用される吸着剤は血液あるいは血漿等の体液と接触させるため、粒子の直径が $0.1\mu\text{m}\sim 5\mu\text{m}$ の範囲内にあることが好ましく、 $0.2\mu\text{m}\sim 2\mu\text{m}$ の範囲にあることがさらに好ましい。粒径が $0.1\mu\text{m}$ より小さくなると吸着体層の圧倒が大きくなり、溶血等の問題が生じる。粒径が $5\mu\text{m}$ より大きいと粒子間の空隙が大きくなり、吸着性能が低下し好ましくない。

また本吸着剤は血液と接触させるため血球成分に対する安全性を高め、また凝血等を防ぐため球状の外形のものが好ましい。

これらの吸着剤はそのまま用いても良いが、血液との親和性を向上させるために表面を親水性重合体で被覆処理して使用することもできる。親水性重合体の被覆方法としては、多孔体を親水性重合体溶液に浸漬した後、溶媒を除去する方法が好ましい。このような方法によれば、親水性重合体は多孔体の細孔内にはほとんど侵入しないので、細孔内表面のスルホン酸基が親水性重合体により被覆されて機能が低下することはほとんどない。また、親水性重合体としては架橋成分を含む重合体が好き、被覆処理後、加熱して架橋させることがさらに好ましい。親水性重合体の例としては、アクリル酸エステル系重合体、メタクリル酸エステル系重合体、アクリルアミド系重合体、ポリビニルアルコール系重合体、ポリビニルピロリドン、硝酸セルロース及びゼラチン等をあげることができる。

細した血漿だけを接触させても良い。

以下実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はかかる実施例に限定されるものではない。

実施例 1～4、比較例 1～5

平均細孔直径が  $720 \text{ \AA}$  の多孔性ガラス ( $D=720 \text{ \AA}$ 、細孔直径が  $0.8D \sim 1.2D$  にある細孔容積の割合  $99\%$ 、細孔容積  $0.95 \text{ cc/g}$ 、粒径  $0.2 \text{ mm} \sim 0.5 \text{ mm}$ ) を比較例 1 とし、これを 3-アミノプロピルトリエトキシシランとトルエン中で加熱してアミノ基を導入し、次に 1 規定塩酸中でグルタルアルデヒドと室温で 12 時間反応させ、次にタウリンと 1 規定水酸化ナトリウム水溶液中で、室温で 12 時間反応させて  $55.1 \mu\text{mol/g}$  のスルホン酸基を導入した多孔性ガラスを実施例 1 として使用した。

平均細孔直径が  $1060 \text{ \AA}$  の多孔性ガラス ( $D=1060 \text{ \AA}$ 、細孔直径が  $0.8D \sim 1.2D$  にある細孔容積の割合  $81\%$ 、細孔容積  $0.92 \text{ cc/g}$ 、粒径  $0.2 \text{ mm} \sim 0.5 \text{ mm}$ ) を比較例 2 とし、これに実施例 1 と同様の方法で  $34.3 \mu\text{mol/g}$  のスルホン酸基を導入し

本発明の低密度リポ蛋白質吸着剤は通常カラムに充填して使用される。カラムは吸着剤層の両側に血液回路と容易に接続し得る形状の入口部と出口部を有する本体と、吸着剤層と出入口部との間に、血液等は通過するが吸着剤は通過しない  $80 \sim 180 \text{ mesh}$  の細目を持つフィルターを備えているものが好ましいが、他の形状であつても実質的に同様の機能を持つカラムであれば本目的に使用し得る。カラムの材質はガラス、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレート等が使用できるがオートクレーブ滅菌が可能なポリプロピレンやポリカーボネート等が好ましい。フィルターは生理学的に不活性で強度の高いものであれば良いが、特にポリエステル製のものが好ましい。

本発明の吸着剤を充填したカラムは通常滅菌して使用され、オートクレーブ滅菌、 $\gamma$ 線滅菌が好ましい。

本発明の吸着剤は、全血をそのまま接触させることもできるが、あらかじめ血漿分離装置等で分

たものを実施例 2 とした。比較例 2 について、実施例 1 と同様の方法でアミノ基を導入し、次にジオキサン中で無水コハク酸と室温で 6 時間反応させてカルボキシル基を導入したものを比較例 3 として使用した。平均細孔直径が  $1300 \text{ \AA}$  の多孔性ガラスに実施例 1 と同様の方法で  $41.7 \mu\text{mol/g}$  のスルホン酸基を導入したものを実施例 3 ( $D=1300 \text{ \AA}$ 、細孔直径が  $0.8D \sim 1.2D$  にある細孔容積の割合  $90\%$ 、細孔容積  $1.05 \text{ cc/g}$ 、粒径  $0.2 \text{ mm} \sim 0.5 \text{ mm}$ ) とした。平均細孔直径が  $1400 \text{ \AA}$  の多孔性ガラス ( $D=1400 \text{ \AA}$ 、細孔直径が  $0.8D \sim 1.2D$  にある細孔容積の割合  $88\%$ 、細孔容積  $0.94 \text{ cc/g}$ 、粒径  $0.2 \text{ mm} \sim 0.5 \text{ mm}$ ) に実施例 1 と同様の方法で  $26.8 \mu\text{mol/g}$  のスルホン酸基を導入したものを実施例 4 とした。また、平均細孔直径が  $560 \text{ \AA}$  の多孔性ガラスに実施例 1 と同様の方法でスルホン酸基を導入したもの ( $D=560 \text{ \AA}$ 、細孔直径が  $0.8D \sim 1.2D$  にある細孔容積の割合  $91\%$ 、細孔容積  $0.76 \text{ cc/g}$ 、粒径  $0.2 \text{ mm} \sim 0.5 \text{ mm}$ 、スルホン酸基濃度  $71.5 \mu\text{mol/g}$ ) を比較例 4 として使用した。

実施例1～4と比較例1～4について、各2gをポリプロピレン製のカラム（両端に180メッシュのポリエステル製のフィルター付）に充填し、ワサギ血漿20mlを37℃で3時間循環した。循環前後の総蛋白質濃度をビウレット法で、コレステロール濃度をオルトフタルアルデヒド法でそれぞれ定量し除去率を計算した。（除去率（%）＝（1－循環後濃度／循環前濃度）×100）コレステロールは血液中に単独で存在することはほとんど無く、大部分が低密度リポ蛋白質と結合して存在している。従つてコレステロールの除去率と低密度リポ蛋白質の除去率は実質上等しいと考えられるので、コレステロールの濃度を分析した。

表1に示すように実施例の吸着剤による総蛋白質の減少は少なく、コレステロールは70%前後が除去されるが、特に実施例2、3、4においてその選択性が顕著である。一方、スルホン基<sup>(酸)</sup>を有しない比較例1～3では、コレステロール除去率が低かつた。また、平均細孔直径が700Åより小さい比較例4では、コレステロールの除去率は大き

いが、総蛋白質の除去率も大きくなり選択性の低いものであつた。

第 1 表

	平均細孔直径(Å)	総蛋白質除去率(%)	コレステロール除去率(%) (低密度リポ蛋白質)
実施例1	720	11	71
2	1060	0	74
3	1500	4	64
4	1400	5	68
比較例1	720	8	44
2	1060	2	29
3	1500	0	0
4	560	20	75

特許出願人 株式会社 クラレ

代理人 弁理士 本多 隆